

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
22 de Mayo de 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 03/042175 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 209/14

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00518

(22) Fecha de presentación internacional:  
8 de Noviembre de 2002 (08.11.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P200102517  
14 de Noviembre de 2001 (14.11.2001) ES

(71) Solicitante: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE,  
S.A. [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221,  
E-08041 Barcelona (ES).

(72) Inventores: MERCÉ-VIDAL, Ramón; Avda. Mare  
de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona  
(ES). ANDALUZ-MATARÓ, Blas; Avda. Mare de  
Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).  
FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi; Avda. Mare de Deu de  
Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: CARPINTERO LÓPEZ, Francisco; Her-  
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),  
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

WO 03/042175 A1

(54) Title: SULPHONAMIDE DERIVATIVES, THE PREPARATION THEREOF AND THE APPLICATION OF SAME AS MEDICAMENTS

(54) Título: DERIVADOS DE SULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

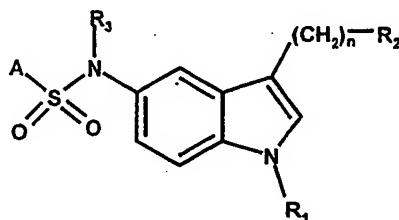
(57) Abstract: The invention relates to: novel sulphonamide derivatives having general formula (I) and to the physiologically-acceptable salts thereof; the methods of preparing said sulphonamide derivatives; the application thereof as medicaments for human and/or veterinary therapy; and the pharmaceutical compositions containing same.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

## DERIVADOS DE SULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

### 5      Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.



(I)

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

### Antecedentes de la invención

La superfamilia de receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>) que abarcan 14 subclases humanas [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 419]. El receptor 5-HT<sub>6</sub> ha sido el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular tanto en rata [F.J. Monsma, et al., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320; M. Ruat, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 193, 268] como en humanos [R. Kohen, et al., *J. Neurochem.*, **1996**, 66, 47]. Los compuestos con actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles en el

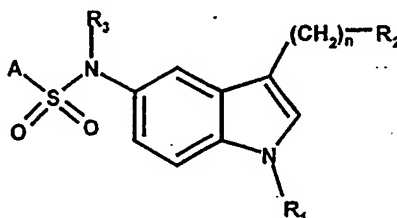
tratamiento de diversos trastornos del Sistema Nervioso Central y del aparato Gastrointestinal como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, **1998**, 861, 244; A. Bourson, et al., *Br. J. Pharmacol.* , **1998**, 125, 1562; D.C. Rogers, et al., *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, **1999**, 127, 22P; A. Bourson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , **1995**, 274, 173; A.J. Sleight, et al., *Behav. Brain Res.* , **1996**, 73, 245; T.A. Branchek, et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* , **2000**, 40, 319; C. Routledge, et al., *Br. J. Pharmacol.* , **2000**, 130, 1606]. Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT<sub>6</sub> [B.L. Roth, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , **1994**, 268, 1403; C.E. Glatt, et al., *Mol. Med.* , **1995**, 1, 398; F.J. Mosma, et al., *Mol. Pharmacol.* , **1993**, 43, 320; T. Shinkai, et al., *Am. J. Med. Genet.* , **1999**, 88, 120]. Los compuestos antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) [W.D. Hirst, et al., *Br. J. Pharmacol.* , **2000**, 130, 1597; C. Gérard, et al., *Brain Research* , **1997**, 746, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today* , **1997**, 33, 379]. En la solicitud de patente WO 01/32646 se describen sulfonamidas derivadas de biciclos, de 6 miembros cada uno, aromáticos o heteroaromáticos con actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub>. En la solicitud de patente EP 0733628 se describen sulfonamidas derivadas de indol con actividad agonista del receptor 5-HT<sub>1F</sub> útiles para el tratamiento de la migraña. En general, el estudio de la bibliografía de artículos científicos y patentes indica que pequeñas variaciones estructurales dan lugar a compuestos agonistas o antagonistas de distintos receptores de la serotonina útiles para el tratamiento de enfermedades distintas según el receptor por el cual presentan afinidad.

Tras laboriosa investigación los inventores han sintetizado nuevos compuestos de fórmula general (I) que presentan unas interesantes propiedades biológicas y los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria.

## Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos con actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina útiles en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de varios trastornos del Sistema Nervioso Central, y en particular de la ansiedad, la depresión, los trastornos cognitivos de la memoria y de procesos de demencia senil y otras demencias en las que predomina un déficit de cognición, la psicosis, la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en mamíferos, incluido el hombre.

Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (I)

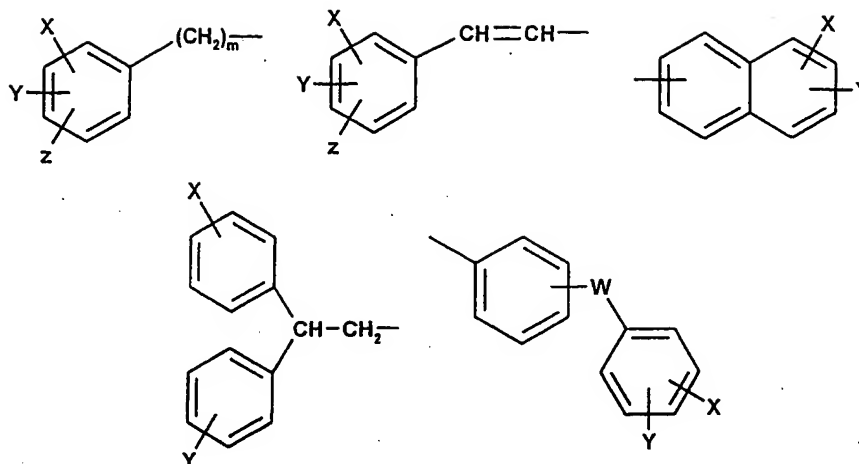


(I)

en la cual

A representa un sustituyente seleccionado de entre:

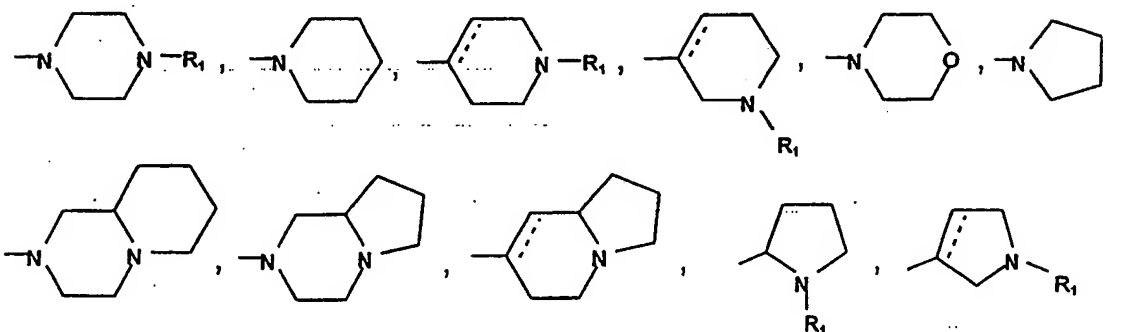
- un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno, por un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o por un radical fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- un anillo heteroaromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno o por un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- un grupo seleccionado entre:



$R_1$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_4$  o un radical bencilo;

$n$  representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

$R_2$  representa  $-NR_4R_5$  o un grupo de fórmula:



en los cuales la línea de puntos representa un enlace químico opcional;

$R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  independientemente representan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$X$ ,  $Y$  y  $Z$  independientemente representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , trifluorometil, ciano, nitro y  $-NR_4R_5$ ;

$W$  representa un enlace entre los dos anillos,  $CH_2$ ,  $O$ ,  $S$  y  $NR_4$ ;

$m$  representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

con la condición de que cuando  $m = 0$ ,  $A$  es un fenilo sustituido;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

El término alquilo  $C_1-C_4$  representa una cadena carbonada lineal o ramificada que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

5

Compuestos objeto de la presente invención que responden a la fórmula anterior pueden seleccionarse de entre:

- [1] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [2] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- 10 [3] Hidrocloruro de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [4] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.
- [5] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [6] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.
- [7] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 15 [8] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [9] N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- [10] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 20 [11] Hidrocloruro de N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [12] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [13] Hidrocloruro de N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- 25 [14] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.
- [15] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [16] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.
- [17] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- 30 [18] N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [19] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

- [20] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-(2-piridil)tiofeno-2-sulfonamida.
- [21] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-2,1,3- benzotiadiazol-4-sulfonamida.
- [22] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.
- [23] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-2-sulfonamida.
- 5 [24] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.
- [25] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [26] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-N-etil-naftaleno-2-sulfonamida.
- [27] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 10 [28] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [29] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [30] N-[3-dimetilaminometil-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [31] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- 15 [32] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [33] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [34] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- 20 [35] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.
- [36] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-trans- $\beta$ -estirenosulfonamida.
- [37] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1*H*-indol-5-il]-trans- $\beta$ -estirenosulfonamida.
- [38] N-[3-(octahidroindolizin-7-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 25 [39] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- [40] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [41] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1*H*-indol-5-il]- $\alpha$ -toluenosulfonamida.
- [42] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [43] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 30 [44] N-[3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

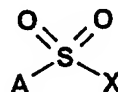
- [45] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftaleno-1-sulfonamida.  
 [46] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftaleno-2-sulfonamida.  
 [47] N-{3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il}naftaleno-2-sulfonamida.  
 [48] N-{3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.  
 [49] N-{3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il}naftaleno-2-sulfonamida.  
 [50] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}quinolina-8-sulfonamida.  
 [51] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}-4-fenilbencenosulfonamida.  
 [52] N-{3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il}naftaleno-2-sulfonamida.  
 [53] N-{3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

Los nuevos derivados de fórmula general (I), en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$  y  $A$  tienen la significación indicada anteriormente, pueden ser preparados según los métodos que se indican a continuación:

#### MÉTODO A

Por reacción de un compuesto de fórmula general (II) o uno de sus derivados convenientemente protegidos

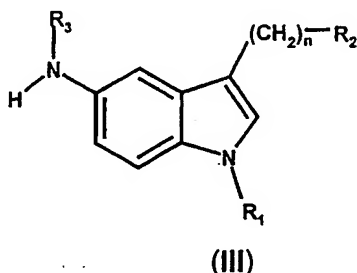


(II)



en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I) y X es un grupo saliente aceptable incluyendo un átomo de halógeno, en particular cloro;

con un 5-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



en la cual n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I);

para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente a partir de esta se pueden, en su caso, eliminar los grupos protectores y/o formar una sal farmacológicamente aceptable.

La reacción entre los compuestos de fórmula general (II) y (III) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico tal como un éter alquílico, en particular éter dietílico, o cicloalquílico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro disolvente adecuado.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base inorgánica adecuada tal como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina o piridina.

Las temperaturas de reacción mas adecuadas varían entre 0°C y la temperatura ambiente y el tiempo de reacción está comprendido entre 5 minutos y 24 horas.

La sulfonamida resultante puede ser aislada evaporando el disolvente, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (II) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar o por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, **1969**, *1*, 3] y los compuestos de fórmula general (III) pueden ser preparados según métodos estándar o por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [J.E. Macor, R. Post y K. Ryan, *Synt Comm.*, **1993**, *23*, *1*, 65-72.; J. Guillaume, C. Dumont, J. Laurent y N. Nédélec, *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, *22*, 33-43; M.L. Saccarello, R. Stradi, *Synthesis*, **1979**, 727].

#### METODO B

Los compuestos de formula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  y  $A$  tienen la significación indicada anteriormente y  $R_3$  representa alquilo  $C_1$ - $C_4$  pueden prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula general (I), en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  y  $A$  tienen la significación indicada anteriormente y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en presencia de un disolvente orgánico tal como un éter alquílico, en particular éter dietílico, o cicloalquílico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro disolvente adecuado. Las temperaturas mas adecuadas varían entre  $0^{\circ}\text{C}$  y la

temperatura de ebullición del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre 1 y 24 horas.

La sulfonamida resultante puede ser aislada concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

### METODO C

Por condensación de un compuesto de fórmula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente,  $n=0$  y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, con una 4-piperidona convenientemente sustituida se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente,  $n=0$  y  $R_2$  representa un radical 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il convenientemente sustituido.

La reacción puede efectuarse tanto en medio ácido como básico en un disolvente adecuado a temperaturas comprendidas entre 25 y 150°C.

Condiciones básicas adecuadas incluyen bases inorgánicas como hidróxido sódico o potásico o bases orgánicas como pirrolidina o trietilamina en disolventes como metanol o etanol. Preferiblemente soluciones de metóxido sódico en metanol a reflujo. Los tiempos de reacción varían entre 1 y 48 horas.

Condiciones ácidas adecuadas incluyen ácido clorhídrico en etanol o ácido trifluoracético en ácido acético a temperaturas comprendidas entre 50 y 100°C y tiempos de reacción que varían entre 1 y 48 horas.

La sulfonamida resultante puede ser aislada diluyendo en agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por

filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

5 Los compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente,  $n=0$  y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, se pueden preparar, según el método A, a partir de un 5-aminoindol.

#### 10 METODO D

Los compuestos de formula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente,  $n=0$  y  $R_2$  representa un radical 4-piperidinil convenientemente sustituido, pueden prepararse por reducción de un compuesto de formula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente,  $n=0$  y  $R_2$  representa un radical 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il convenientemente sustituido preparado según el método C.

20 La hidrogenación se efectúa con el concurso de un catalizador metálico tal como paladio, platino o rodio sobre un soporte tal como carbono, óxido de aluminio o sulfato de bario, preferiblemente paladio sobre carbono, a una presión de hidrógeno inicial entre 1 y 10 atmósferas, preferiblemente entre 2 y 5 atmósferas, en un disolvente tal como metanol o etanol. El tiempo de reacción varía entre 1 hora y 3 días.

25 La sulfonamida resultante puede ser aislada filtrando el catalizador y concentrando el filtrado a presión reducida. El producto recuperado puede usarse como tal o ser purificado por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

#### 30 METODO E

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar convencionalmente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en el seno de un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter etílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización las sales correspondientes.

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los sintones utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en alguna de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un compuesto de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento con actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina útiles para la prevención o el tratamiento de varios trastornos del Sistema Nervioso Central, y en particular de la ansiedad, la depresión, los trastornos cognitivos de la memoria y de procesos de demencia senil y otras demencias en las que predomina un déficit de cognición, la psicosis, la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en mamíferos, incluido el hombre.

En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también la afinidad por el receptor 5HT<sub>6</sub> de la serotonina así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

## MÉTODO A

Ejemplo 7.- Preparación de N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

A una solución de 3.05 g (15 mMol) de 5-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 100 ml de piridina se le añade, gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de 4.21 g (15 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo en 20 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evapora a sequedad, se alcaliniza ligeramente con amoníaco diluido y se disuelve con acetato de etilo. La fase orgánica se lava repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se evapora a sequedad y el sólido resultante se lava repetidamente con éter etílico obteniéndose 5.5 g (82%) de N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido de p.f. = 226-227°C.

## MÉTODO B

Ejemplo 26.- Preparación de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-N-etil-naftaleno-2-sulfonamida.

A una mezcla de 285 mg (0,7 mMol) de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida (ejemplo 17) y 80 mg (0,7 mMol) de t-butóxido potásico en 3 ml de DMSO se agitan 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añaden 105 mg (0,7 mMol) de yoduro de etilo y se deja en agitación durante 3

horas. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se evapora a sequedad y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de cloruro de metileno/ metanol /amoníaco obteniéndose N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-N-etil-naftaleno-2-sulfonamida como un sólido de p.f. = 49-50°C.

#### MÉTODO C

Ejemplo 18.- Preparación de N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

A una solución de 712 mg (13,2 mMol) de metóxido sódico en 100 ml de metanol se añaden 850 mg (2,64 mMol) de N-[1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida seguidos de 596 mg (5,28 mMol) de 1-metil-4-piperidona y la solución resultante se calienta a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de cloruro de metileno/ metanol /amoníaco rindiendo 573 mg (52%) de N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido de p.f. = 244-245°C.

#### MÉTODO D

Ejemplo 12.- Preparación de N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

A una solución de 417 mg (1 mMol) de N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida en 50 ml de metanol se añaden 100 mg de paladio sobre carbono al 5%. La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno inicial de 3 atmósferas durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para dar un crudo que se suspende en éter etílico obteniéndose 272 mg

(65%) de N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido de p.f.= 254-256°C

## MÉTODO E

5

Ejemplo 3.- Preparación del clorhidrato de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

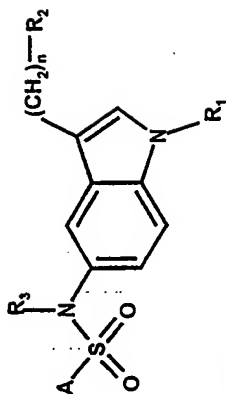
10

Se disuelven 1,05 g (2,5 mMol) de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida (ejemplo 2) en 10 ml de etanol y se le añaden 0,6 ml de una solución 4,2 N de ácido clorhídrico en etanol. Se deja cristalizar a temperatura ambiente. Se obtiene el clorhidrato de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido de p.f.= 255-257°C.

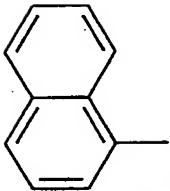
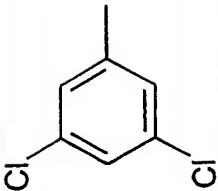
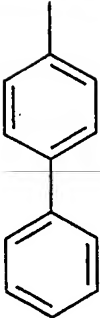
15

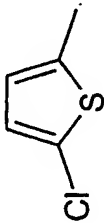
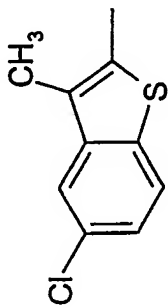
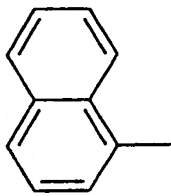
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

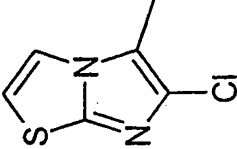
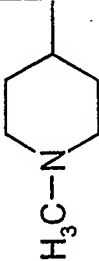
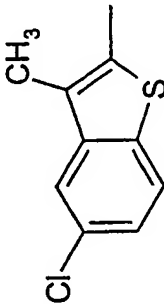
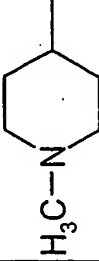
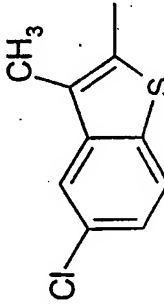


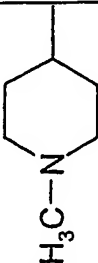
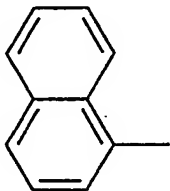
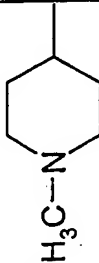
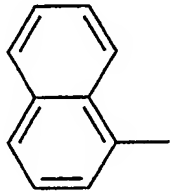
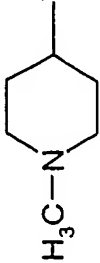
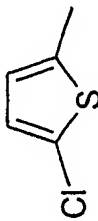


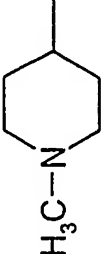
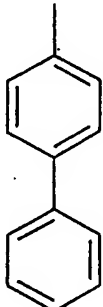
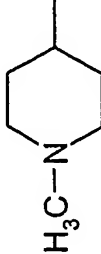
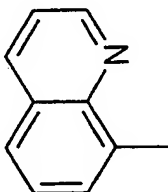
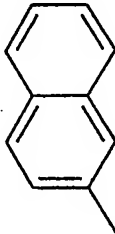
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                     | n | R <sub>3</sub> | A | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 1  | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |   | -   | 170-173 | 3387, 2970, 2931, 1466, 1236, 1158, 1107, 1080, 993, 862, 805, 657, 565.       | 0.88(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.28(s, 3H); 2.30-2.46(m, 6H); 2.58(m, 2H); 6.85(dd, 1H, J=8.6, 2.0 Hz); 7.10(m, 2H); 7.20(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.50(dd, 1H, J=8.7, 2.0 Hz); 7.90(d, 1H, J=2.0 Hz); 7.98(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.10 (bb, 1H); 10.80(s, 1H). (DMSO-d6)                             |
| 2  | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |   | -   | 170     | 3451, 3337, 2972, 1466, 1319, 1237, 1157, 1132, 1091, 991, 770, 675, 583, 481. | 0.90(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.33-2.55(m, 8H); 6.69(dd, 1H, J=8.7, 1.8 Hz); 6.95(s, 1H); 7.02(d, 1H, J=1.8 Hz); 7.05(d, 1H, J=8.7 Hz); 7.47(t, 1H, J=7.7 Hz); 7.63(m, 1H); 7.70(m, 1H); 8.01(m, 2H); 8.12(d, 1H, J=7.5 Hz); 8.77(d, 1H, J=8.1 Hz); 10.10(bb, 1H); 10.66(s, 1H) (DMSO-d6) |

| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                     | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 3  | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |    | HCl | 255-257 | 3378, 3065, 2558, 2489, 1460, 1317, 1162, 1143, 1131, 811, 687, 602, 588.       | 1.22(t, 6H, J=7.2 Hz); 2.91-3.18(m, 8H); 6.65(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.08(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.17(s, 1H); 7.20(d, 1H, J=1.8 Hz); 7.54(t, 1H, J=7.8 Hz); 7.63(m, 1H); 7.70(m, 1H); 8.03(d, 1H, J=7.8 Hz); 8.08(d, 1H, J=7.1 Hz); 8.14(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.79(d, 1H, J=8.4 Hz); 10.26(s, 1H); 10.90(bb, 1H); 11.01(s, 1H). (DMSO-d6) |
| 4  | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |   | -   | 168-170 | 3309, 3047, 2974, 1566, 1467, 1235, 1167, 1143, 1116, 1001, 910, 799, 672, 587. | 0.95(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.44-2.58(m, 6H); 2.66(m, 2H); 6.79(dd, 1H, J=8.6, 1.7 Hz); 7.08(d, 1H, J=0.9 Hz); 7.13(d, 1H, J=1.7 Hz); 7.23(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.58(m, 2H); 7.87(m, 1H); 9.95(bb, 1H); 10.82(s, 1H). (DMSO-d6)  |
| 5  | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |  | -   | 161-163 | 3387, 2971, 1323, 1157, 1095, 765, 670, 590                                     | 0.89(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.32-2.55(m, 6H); 2.62(m, 2H); 6.85(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.08(d, 1H, J=2.0 Hz); 7.13(s, 1H); 7.18(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.33-7.50(m, 3H); 7.64(d, 2H, J=7.5 Hz); 7.72(sy AB, 2H, J=8.6 Hz); 7.78(sy AB, 2H, J=8.6 Hz); 9.80(bb, 1H); 10.75(s, 1H). (DMSO-d6)   |

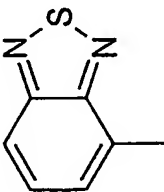
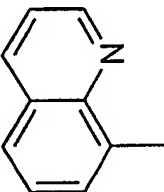
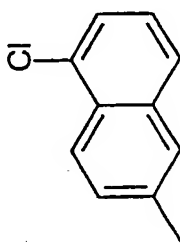
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                     | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 6  | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |    | -   | 180-181 | 3375, 2978, 1467, 1417, 1236, 1212, 1115, 994, 624.                   | 0.96(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.52(m, 4H); 2.57(m, 2H); 2.66(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J=8.6, 1.9 Hz); 7.11(d, 1H, J=4.0 Hz); 7.14(d, 1H, J=1.9 Hz); 7.17(d, 1H, J=1.9 Hz); 7.20-7.24(m, 2H); 10.01(bb, 1H); 10.81(s, 1H). (DMSO-d6)  |
| 7  | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-                 | 2 | H              |    | -   | 226-227 | 3422, 3238, 1332, 1155, 1114, 1079, 986, 861, 803, 655, 564.          | 2.04(s, 6H); 2.23(m, 2H); 2.28(s, 3H), 2.59(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J=8.4, 1.5 Hz); 7.09 (s, 2H); 7.19(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.49(dd, 1H, J=8.7, 1.6 Hz); 7.91(d, 1H, J=1.6 Hz); 7.99(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.13(bb, 1H), 10.79 (s, 1H) (DMSO-d6)                                   |
| 8  | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-                 | 2 | H              |  | -   | 203-205 | 3357, 1475, 1282, 1157, 1127, 990, 957, 809, 773, 613, 587, 557, 498. | 2.09(s, 6H); 2.21(m, 2H); 2.54(m, 2H); 6.69(dd, 1H, J=8.6, 1.7 Hz); 6.94 (s, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.06(d, 1H, J=8.1 Hz); 7.49(t, 1H, J=7.8 Hz); 7.64(m, 1H); 7.71(m, 1H); 8.02 (m, 2H); 8.13(d, 1H, J=8.1 Hz); 8.79(d, 1H, J=8.4 Hz); 10.10(bb, 1H); 10.68(s, 1H) (DMSO-d6) |

| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C       | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|---|---|----------------|---|-----|---------------|--|--|
| 9  | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-  | 2 | H              |    | -   | 215<br>(desc) | 3247, 3094,<br>1467, 1272,<br>1261, 1230,<br>625   | 2.17(s, 6 H); 2.36(m, 2 H); 2.65(m, 2 H);<br>6.77(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1 H); 7.07(s, 1<br>H); 7.09(s, 1H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1 H);<br>7.51(d, J=4.5 Hz, 1 H); 7.81(d, J=4.5 Hz,<br>1 H); 10.80 (s, 1 H). (DMSO-d6).  |
| 10 | H              |    | 0 | H              |   | -   | 250<br>(desc) | 3407, 2390,<br>1466, 1334,<br>1156, 113,<br>1080, 651, 565.                              | 1.53-1.80(m, 4H); 2.26(s, 3H); 2.39-<br>2.71(m, 6H); 3.02(d, 2H, J=8.8 Hz);<br>6.76(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.05(s, 1H);<br>7.11(s, 1H); 7.19(d, 1H, J=8.8 Hz);<br>7.51(d, 1H, J=8.7 Hz); 7.91(s, 1H);<br>8.00(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.10(bb, 1H);<br>10.90(s, 1H). (DMSO-d6)             |
| 11 | H              |  | 0 | H              |  | HCl | 220<br>(desc) | 3423, 3214,<br>3043, 2942,<br>2688, 1464,<br>1317, 1149,<br>1114, 1080,<br>748, 670, 646 | 1.75-1.92(m, 4H); 2.31(s, 3H); 2.66(s,<br>3H); 2.80(m, 1H); 2.95(m, 2H); 3.24(d,<br>2H, J=11.4 Hz); 6.76(d, 1H, J=8.7 Hz);<br>7.07(s, 1H); 7.19(m, 2H); 7.50(d, 1H,<br>J=8.6 Hz); 7.93(s, 1H); 8.01(d, 1H,<br>J=8.6 Hz); 8.34 (s, 1H); 10.90(bb, 1H);<br>11.01(s, 1H). (DMSO-d6) |

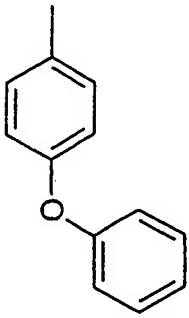
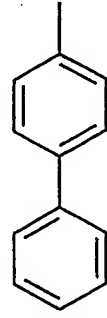
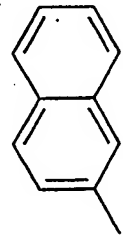
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C    | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|---|---|----------------|---|-----|------------|--|---|
| 12 | H              |    | 0 | H              |    | —   | 254-256    | 3343, 2938, 2929, 1470, 1154, 1121, 1108, 988, 947, 805, 769, 589. | 1.49(m, 2H); 1.61(m, 2H); 2.14(m, 2H); 2.30(s, 3H); 2.40(m, 1H); 2.90 (d, 2H, J=10.6 Hz); 6.65(d, 1H, J=8.6 Hz); 6.90(s, 1H); 6.96(s, 1H); 7.05(d, 1H, J=8.6Hz); 7.46(dt, 1H, J=7.51, 1.83 Hz); 7.64(m, 1H); 7.71(m, 1H); 7.99(d, 1H, J=8.6 Hz); 8.03(d, 1H, J=8.6Hz); 8.12(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.77(d, 1H, J=8.6 Hz); 10.07(bb, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6) |
| 13 | H              |   | 0 | H              |   | HCl | 212 (desc) | 3423, 3269, 3114, 2955, 2733, 1469, 1321, 1155, 1133, 947, 769.    | 1.80(m, 4H); 2.74(m, 4H); 3.04(m, 2H); 3.39(m, 2H); 6.63(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.00(s, 2H); 7.08(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.49(t, 1H, J=7.7 Hz); 7.60-7.77(m, 2H); 8.04(d, 2H, J=7.5 Hz); 8.13(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.79(d, 1H, J=8.2 Hz); 10.16(s, 1H); 10.66(bb, 1H); 10.88(s, 1H). (DMSO-d6)   |
| 14 | H              |  | 0 | H              |  | —   | 284 (desc) | 3371, 2943, 1468, 1410, 1324, 1148, 993, 604.                      | 1.62(m, 2H); 1.78(d, 2H, J=11.7 Hz); 1.99(m, 2H); 2.18(s, 3H); 2.55(m, 1H); 2.84(d, 2H, J=10.6 Hz); 6.81(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.07(s, 1H); 7.13(m 1H); 7.16(s, 1H); 7.20-7.26 (m, 1H); 9.90 (bb, 1H); 10.83 (s, 1H). (DMSO-d6)   |

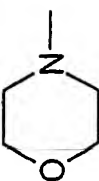
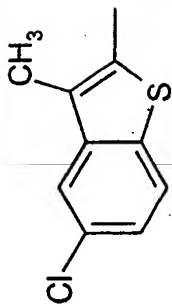
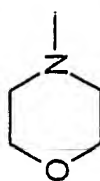
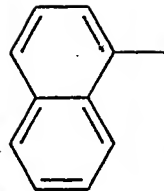
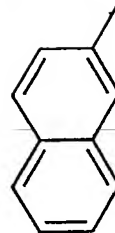
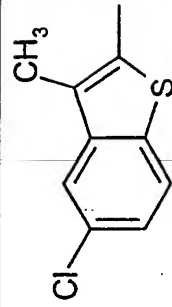
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C    | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|------------|--|---|
| 15 | H              |   | 0 | H              |    | —   | 247-248    | 3361, 2936, 1318, 1155, 1095, 767, 670, 587.                                   | 1.52(s, 2H); 1.67(m, 2H); 1.85(m, 2H) 2.08(s, 3H); 2.44(m, 1H); 2.67(d, 2H, 10.25Hz); 6.83(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.01(s, 1H); 7.03(s, 1H); 7.19(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.35-7.50(m, 3H); 7.63-7.73(m, 4H); 7.79(sys AB, 2H, J=7.6 Hz); 9.71(bb, 1H); 10.76(s, 1H) (DMSO-d6).   |
| 16 | H              |  | 0 | H              |   | —   | 280 (desc) | 3398, 3257, 2933, 1161, 1143, 789, 589.  | 1.25-1.52(m, 4 H); 1.85(m, 2 H); 2.18(s, 3 H); 2.27(m, 1 H); 2.74 (d, J=11.4 Hz, 2 H); 6.72(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H); 6.83(d, J=1.5 Hz, 1 H); 6.90(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.02(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.57(m, 1 H); 7.74(dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1 H); 8.12 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1 H); 8.19(dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H); 8.52(dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1 H); 9.21(dd, J=4.3, 1.7 Hz, 1 H); 9.36(s, 1 H); 10.64(s, 1 H). (DMSO-d6). |
| 17 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                                   | 2 | H              |  | —   | 172-173    | 3199, 2970, 2930, 2870, 1327, 1153, 1130, 1110, 1075, 956, 676, 658, 551, 476. | 0.87(t, J=7.1 Hz, 6 H); 2.39(m, 6 H); 2.55 (m, 2 H); ; 6.82(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.05 (s, 1 H); 7.09(s, 1 H); 7.13(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.60(m, 2 H); 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.95(d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.01 (m, 2 H); 8.26 (s, 1 H); 9.86(bb, 1 H); 10.71(s, 1 H). (DMSO-d6).  |

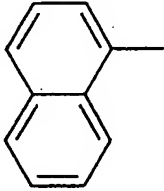
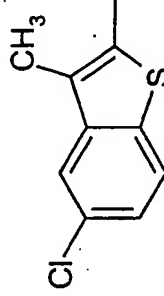
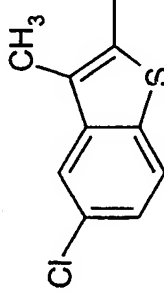
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | n | R <sub>3</sub> | A | Sal | p.f. °C           | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|----------------|---|----------------|---|-----|-------------------|---|--|
| 18 | H              |                | 0 | H              |   | —   | 244-245<br>(desc) | 3346, 2943,<br>1474, 1283,<br>1261, 1156,<br>1123, 801, 771,<br>589, 503. | 2.25(s, 3 H); 2.31(m, 2 H); 2.46(m, 2 H);<br>2.90(m, 2 H); 5.34(s, 1 H); 6.78(dd,<br>J=8.6, 2.0 Hz, 1 H); 7.09(d, J=1.5 Hz, 1<br>H); 7.14 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.25 (d,<br>J=2.0 Hz, 1 H); 7.49(t, J=7.8 Hz, 1 H);<br>7.66(m, 1 H); 7.75(m, 1 H); 8.04(m, 2H);<br>8.14(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.83(d, J=8.6 Hz,<br>1 H); 10.14(bb, 1 H); 11.03(s, 1 H).<br>(DMSO-d6). |
| 19 | H              |                | 1 | H              |   | —   | 230<br>(desc)     | 2796, 1452,<br>1316, 1149,<br>1114, 1080,<br>1001, 810, 646,<br>559.      | 1.80-2.26(m, 8 H); 2.04(s, 3 H); 2.30(s, 3<br>H); 3.41(s, 2 H); 6.89(dd, J=8.6, 1.56 Hz,<br>1 H); 7.16(s, 1 H); 7.22(d, J=8.6 Hz, 1<br>H); 7.29(s, 1 H); 7.49(dd, J=8.7, 1.7 Hz,<br>1 H); 7.90(d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.98(d,<br>J=8.7 Hz, 1 H); 10.13(bb, 1 H); 10.93(s,<br>1 H). (DMSO-d6).  |
| 20 | H              |                | 2 | H              |   | —   | 209-211           | 3377,<br>2951, 2798,<br>1469, 1429,<br>1321, 1158,<br>777, 594.           | 2.05(s, 6 H); 2.32(m, 2 H); 2.65(m, 2 H);<br>6.86(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H); 7.10(d,<br>J=1.8 Hz, 1 H); 7.18(d, J=1.8 Hz, 1 H);<br>7.21 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.32(dd, J=7.5,<br>4.6 Hz, 1 H); 7.36(d, J=3.9 Hz, 1 H);<br>7.71(d, J=3.9 Hz, 1 H); 7.83(m, 1 H);<br>7.93(m, 1 H); 8.49(d, J=4.6 Hz, 1 H);<br>9.97(bb, 1 H); 10.79(s, 1 H). (DMSO-d6).                 |

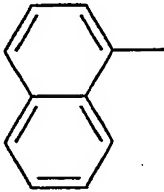
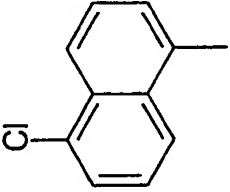
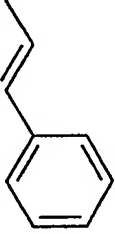
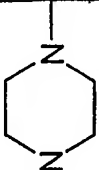
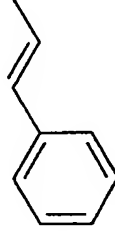
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                     | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C        | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|------------------------------------|---|----------------|---|-----|----------------|--|--|
| 21 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |    | -   | 192            | 3321, 2949, 1474, 1327, 1152, 1138, 1104, 981, 614.                  | 2.10(s, 6 H); 2.21(m, 2 H); 2.56(m, 2 H); 6.72(d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.96(s, 1 H); 7.03(s, 1 H); 7.07(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.70(m, 1 H); 8.07(d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.29(d, J=8.8 Hz, 1 H); 10.14(bb, 1 H); 10.69(s, 1 H). (DMSO-d6).  |
| 22 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |    | -   | 250 (desc)     | 3252, 2857, 1459, 1426, 1333, 1161, 1144, 789, 680, 589.             | 2.07(s, 6 H); 2.16(m, 2 H); 2.51(m, 2 H); 6.73(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H); 6.94(s, 1 H); 6.99(s, 1 H); 7.02(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.59(t, J=7.8 Hz, 1 H); 7.73(dd, J=8.4, 4.1 Hz, 1 H); 8.18(m, 2 H); 8.50(dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H); 9.20(dd, J=4.1, 1.5 Hz, 1 H); 9.45(bb, 1 H); 10.64(s, 1 H). (DMSO-d6).       |
| 23 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |  | -   | 230-240 (desc) | 3404, 2944, 2918, 2855, 1465, 1332, 1157, 1140, 1080, 650, 639, 526. | 2.01(s, 6 H); 2.18(m, 2 H); 2.57(m, 2 H); 6.81(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1 H); 7.02(s, 1 H); 7.05(d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.15(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.57(m, 1 H); 7.82(d, J=7.5 Hz, 1 H); 7.91(d, J=8.9 Hz, 1 H); 8.06(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.29(d, J=8.9 Hz, 1 H); 8.35(s, 1 H); 9.94(bb, 1 H); 10.74(s, 1 H). (DMSO-d6). |

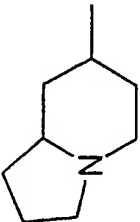
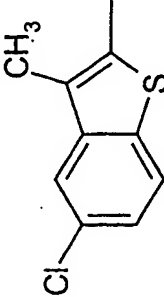
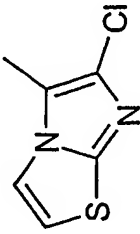
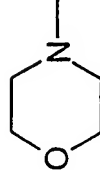
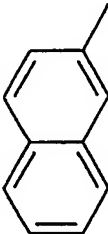
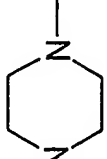
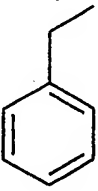


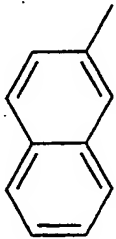
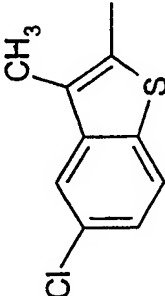

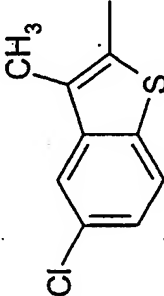
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                     | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 24 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-                 | 2 | H              |    | -   | 152-154 | 3232, 2862, 2827, 2785, 1583, 1488, 1333, 1248, 1155, 1091, 755, 693, 571, 541. | 2.16(s, 6 H); 2.37(m, 2 H); 2.66 (m, 2 H); 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.96-7.12 (m, 6 H); 7.14-7.25 (m, 2 H); 7.41(m, 2 H); 7.64 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 2 H); 9.69(bb, 1 H); 10.75 (s, 1 H). (DMSO-d6).  |
| 25 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-                 | 2 | H              |    | -   | 184-186 | 3451, 3388, 2950, 2775, 1466, 1322, 1159, 1095, 763, 670, 591.                  | 2.08(s, 6 H); 2.32(m, 2 H); 2.64(m, 2 H); 6.83(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1 H); 7.08(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.11(d, J=1.9 Hz, 1 H); 7.17(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.34-7.50(m, 3H); 7.66(d, J=7.5 Hz, 2 H); 7.72(AB sys, J=8.6 Hz, 2 H); 7.79(AB sys, J=8.6 Hz, 2 H); 9.79(s, 1 H); 10.75(s, 1 H). (DMSO-d6).               |
| 26 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | Et             |  | -   | 49-50   | 3386, 2970, 2931, 1474, 1337, 1167, 1151, 1130, 1073, 661, 550                  | 0.82(t, J=7.0 Hz, 6 H); 0.98(t, J=7.0 Hz, 3 H); 2.37(q, J=7.0 Hz, 4 H); 2.49(m, 2 H); 2.54(m, 2H); 3.66(q, J=7.1 Hz, 2 H); 6.73 (dd, J=8.61, 1.6 Hz, 1 H); 6.98(s, 1 H); 7.17 (d, J=1.6 Hz, 1 H); 7.26(d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.56-7.72 (m, 3 H); 7.99-8.11(m, 3H); 8.26 (s, 1 H); 10.97(s, 1 H). (DMSO-d6). |


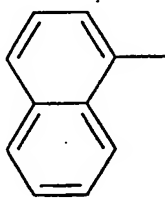

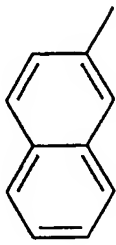
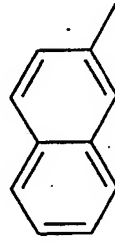
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub>  | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|---|---|-----------------|---|-----|---------|---|---|
| 27 | H              |  | 2 | H               |    | —   | 200-201 | 3366, 2951, 2816, 1460, 1421, 1319, 1283, 1157, 1114, 1078, 865, 651, 561 | 2.25(m, 6H); 2.27(s, 3H); 2.62(t, J=7.9 Hz, 2H); 3.52(m, 4H); 6.84(d, J=8.2 Hz, 1H); 7.06(s, 1H); 7.10(s, 1H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.92(s, 1H); 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1H); 10.13(s, 1H); 10.80(s, 1H). (DMSO-d6)                     |
| 28 | H              |  | 2 | H               |    | —   | 218-220 | 3389, 3152, 2916, 2819, 1466, 1313, 1157, 1129, 1108, 771, 587            | 2.30(m, 6H); 2.56(m, 2H); 3.56(m, 4H); 6.69(d, J=8.4 Hz, 1H); 6.93(s, 1H); 7.06(m, 2H); 7.48(t, J=7.3 Hz, 1H); 7.67(m, 2H); 8.02(m, 2H); 8.13 (d, J=8.1 Hz, 1H); 8.78 (d, J=8.1 Hz, 1H); 10.10(s, 1H); 10.68(s, 1H). (DMSO-d6)                              |
| 29 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                                  | 2 | CH <sub>3</sub> |  | —   | 134-136 | 2968, 2930, 1488, 1329, 1159, 1131, 1074, 660, 550                        | 0.98(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.55(m, 6H); 2.70(m, 2H); 3.67(s, 3H); 6.84 (s, 1H); 6.93(dd, J=8.6, 2 Hz, 1H); 7.10(d, J=8.7 Hz, 1H); 7.18(d, J=1.7 Hz, 1H); 7.26(s, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.67(dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H); 7.84(m, 3H); 8.27(d, J= 1.7 Hz, 1H). (DMSO-d6) |
| 30 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-  | 1 | H               |  | —   | 148-152 | 3398, 2930, 1467, 1158, 1113, 1079, 861, 803, 651, 561                    | 1.89(m, 6H); 2.29(s, 3H); 2.48(s, 2H); 6.83(m, 1H); 7.18(m, 3H); 7.50(m, 1H); 7.91(m, 1H); 8.00 (m, 1H); 10.13(b, 1H); 10.92(s, 1H). (DMSO-d6)  |

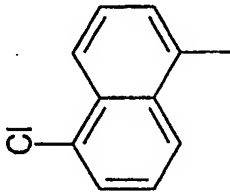
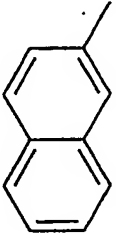
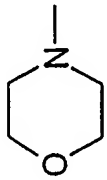
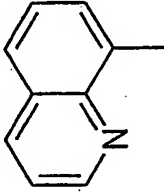
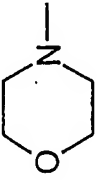
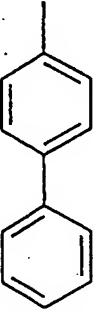
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 31 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |    | -   | 76-80   | 3399, 2959, 2931, 1466, 1159, 1132, 802, 770, 588            | 0.82(t, J=6.7 Hz, 6H); 1.34(q, J=6.71 Hz, 4H); 2.31(m, 4H); 2.40(m, 2H); 2.52(m, 2H); 6.69(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.04(m, 3H); 7.47(m, 1H); 7.66(m, 2H); 8.02(m, 2H); 8.11(d, J=8.1 Hz, 1H); 8.78(d, J=8.4 Hz, 1H); 10.12(s, 1H); 10.67(s, 1H). (DMSO-d6)                                |
| 32 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | 2 | H              |    | -   | 90-95   | 3406, 2959, 2932, 2872, 1466, 1157, 1079, 861, 652, 561      | 0.80(t, J=7.3 Hz, 6H); 1.31(q, J=7.3 Hz, 4H); 2.26(m, 7H); 2.38(m, 2H); 2.56(m, 2H); 6.83(dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H); 7.08(s, 2H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.90(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.99(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.12(b, 1H); 10.79(s, 1H). (DMSO-d6)              |
| 33 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) | 2 | H              |  | -   | 79-80   | 3398, 2956, 2930, 2870, 1466, 1158, 1080, 862, 801, 653, 562 | 0.84(t, J=6.8 Hz, 6H); 1.24(m, 8H); 2.26(s, 3H); 2.28(m, 4H); 2.39(m, 2H); 2.57(m, 2H); 6.82(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.09(d, J=1.8 Hz, 2H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.89(d, J=1.8 Hz, 1H); 7.98(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.14(b, 1H); 10.78(s, 1H). (DMSO-d6) |

| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C    | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|---|---|----------------|---|-----|------------|--|--|
| 34 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )                    | 2 | H              |    | —   | 111-113    | 3291, 2955, 2926, 2870, 1327, 1158, 1136, 772, 676, 611, 585 | 0.86(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.29(m, 8H); 2.35(m, 4H); 2.41(m, 2H); 2.53(m, 2H); 6.67(dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H); 7.09(m, 3H); 7.48(t, J=7.9 Hz, 1H); 7.68(m, 2H); 8.01(s, 1H); 8.04(s, 1H); 8.12(d, J=8.2 Hz, 1H); 8.78(d, J=8.2 Hz, 1H); 10.13(s, 1H); 10.67(s, 1H). (DMSO-d6) |
| 35 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                                    | 2 | H              |   | —   | 154-156    | 3402, 2978, 1471, 1285, 1162, 1135, 1018, 780, 629, 606      | 0.88(t, J=6.7 Hz, 6H); 2.41(m, 6H); 2.49(m, 2H); 6.71(d, J=8.1 Hz, 1H); 6.88(s, 1H); 7.07(m, 2H); 7.66(m, 2H); 7.84(d, J=7.0 Hz, 1H); 8.09(d, J=7.0 Hz, 1H); 8.41(d, J=8.2 Hz, 1H); 8.79(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.17(b, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)                       |
| 36 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                                    | 2 | H              |  | —   | 125-130    | 3404, 2972, 1473, 1319, 1142, 967, 745, 541                  | 0.94(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.50(q, J=7.1 Hz, 4H); 2.59(m, 2H); 2.68(m, 2H); 6.94(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H); 7.26(m, 8H); 7.59(m, 2H); 9.54(b, 1H); 10.77(s, 1H). (DMSO-d6)  |
| 37 | H              |  | 1 | H              |  | —   | 203 (desc) | 2809, 1340, 1150, 746, 542                                   | 2.06(s, 3H); 2.22(m, 6H); 3.36(m, 2H); 3.49 (s, 2H); 6.95(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H); 7.18(s, 2H); 7.24(m, 2H); 7.37(m, 3H); 7.45(d, J=1.8 Hz, 1H); 7.61(m, 2H); 9.53(s, 1H); 10.90(s, 1H). (DMSO-d6)  |

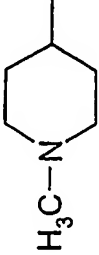
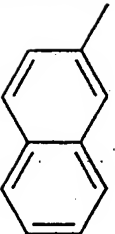
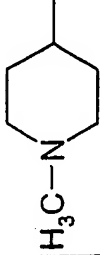
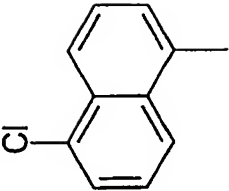
| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|--|---|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 38 | H              |                       | 0 | H              |    | —   | 142-144 | 3413, 2929, 1157, 1113, 1080, 862, 651, 564                                     | 1.12(m, 3H); 1.81(m, 9H); 2.22(s, 3H); 2.93(m, 2H); 6.84(dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H); 6.99(s, 1H); 7.03(s, 1H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.52(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.90(d, J=1.7 Hz, 1H); 8.00(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.01(b, 1H); 10.61(s, 1H). (DMSO-d6)                        |
| 39 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-   | 2 | H              |    | —   | 197-198 | 3338, 1466, 1270, 1237, 117, 986, 626   | 0.96(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.53(m, 6H); 2.63(m, 2H); 6.78(dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H); 7.10(s, 2H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.51(d, J=4.6 Hz, 1H); 7.80(d, J=4.6 Hz, 1H); 10.78(s, 1H). (DMSO-d6)   |
| 40 | H              |                     | 2 | H              |  | —   | 85-90   | 3399, 3257, 2920, 2855, 2814, 1460, 1330, 1157, 1131, 1113, 1074, 659, 551, 477 | 2.27(m, 6H); 2.61(t, J=7.9 Hz, 2H); 3.52(t, J=4.6 Hz, 4H); 6.82(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.06(s, 1H); 7.07(s, 1H); 7.15(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.61(m, 2H); 7.74(dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H); 7.96(d, J=8.1 Hz, 1H); 8.03(m, 2H); 8.27 (s, 1H); 9.87(s, 1H); 10.74(s, 1H). (DMSO-d6) |
| 41 | H              | H <sub>3</sub> C-N  | 1 | H              |  | —   | 99-102  | 3398, 2934, 2806, 1458, 1331, 1284, 1153, 1127, 700, 542                        | 2.11(s, 3H); 2.32(m, 6H); 3.35(m, 2H); 3.56(s, 2H); 4.29(s, 2H); 6.98(d, J=8.2 Hz, 1H); 7.29(m, 7H); 7.53(s, 1H); 9.40(s, 1H); 10.94(s, 1H). (DMSO-d6)  |

| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|---|---|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 42 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                                    | 3 | H              |    | -   | 128-130 | 3259, 2973, 2939, 2827, 1468, 1332, 1159, 1131, 1075, 670, 555 | 0.86(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.51(t, J=6.9 Hz, 2H); 2.27(t, J=6.9 Hz, 2H); 2.35(q, J=7.0 Hz, 4H); 2.46(m, 2H); 6.77(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.00(s, 1H); 7.10(m, 2H); 7.60(m, 2H); 7.72(d, J=8.8 Hz, 1H); 7.95(d, J=7.9 Hz, 1H); 8.02(m, 2H); 8.26(s, 1H); 9.86 (b, 1H); 10.67(s, 1H). (DMSO-d6)                    |
| 43 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                                    | 3 | H              |   | -   | 156-158 | 3247, 2969, 2938, 1467, 1340, 1159, 1113, 1080, 862, 666, 558  | 0.88(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.52(m, 2H); 2.29(m, 5H); 2.37(q, J=7.0 Hz, 4H); 2.47(m, 2H); 6.81(dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H); 7.06(d, J=1.6 Hz, 1H); 7.12(d, J=1.5 Hz, 1H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.51(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.91(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.99(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.06(b, 1H); 10.76(s, 1H). (DMSO-d6) |
| 44 | H              |  | 2 | H              |  | -   | 201-203 | 3386, 2929, 1466, 1157, 1106, 1080, 992, 861, 650, 564         | 1.62(m, 4H); 2.29(s, 3H); 2.30(m, 4H); 2.36(m, 2H); 2.63(m, 2H); 6.86(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.05(s, 1H); 7.09(s, 1H); 7.21(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H); 7.92(s, 1H); 7.99(dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H); 10.10(b, 1H); 10.81(s, 1H). (DMSO-d6)   |

| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C         | IR cm <sup>-1</sup>   | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|---|---|----------------|---|-----|-----------------|---|---|
| 45 | H              |  | 2 | H              |    | —   | 212-214         | 3354, 2964,<br>2812, 1466,<br>1201, 1157,<br>1124, 808, 773,<br>593                       | 1.66(m, 4H); 2.36(m, 6H); 2.58(m, 2H);<br>6.71(d, J=8.6 Hz, 1H); 6.93(s, 1H);<br>7.02(s, 1H); 7.07(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.48<br>(m, 1H); 7.68(m, 2H); 8.02(dd, J=7.2,<br>1.2 Hz, 2H); 8.12(d, J=8.2 Hz, 1H);<br>8.79(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.10(b, 1H);<br>10.68(s, 1H). (DMSO-d6)              |
| 46 | H              |  | 2 | H              |    | —   | 180-182         | 3375, 2968,<br>2821, 1467,<br>1323, 1313,<br>1146, 1139, 113<br>1, 1079, 972,<br>654, 549 | 1.60(m, 4H); 2.26(m, 4H); 2.35(m, 2H);<br>2.61(m, 2H); 6.82(dd, J=8.6, 2.0 Hz,<br>1H); 7.05(m, 2H); 7.14(d, J=8.6 Hz,<br>1H); 7.61(m, 2H); 7.74(dd, J=8.6, 1.8<br>Hz, 1H); 7.95(d, J=7.9 Hz, 1H); 8.02(m,<br>2H); 8.27(s, 1H); 9.86(b, 1H); 10.72(s,<br>1H). (DMSO-d6)                    |
| 47 | H              | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                  | 2 | H              |  | —   | 58-64<br>(desc) | 3398, 3255,<br>2958, 2931,<br>2872, 1466,<br>1330, 1156,<br>1130, 1074,<br>659, 551       | 0.79(t, J=7.3 Hz, 6H); 1.31(q, J=7.3 Hz,<br>4H); 2.28(t, J=7.3 Hz, 4H); 2.42(m, 2H);<br>2.57(m, 2H); 6.80(dd, J=8.6, 1.7 Hz,<br>1H); 7.04(d, J=1.7 Hz, 1H); 7.12(m 2H);<br>7.60(m, 2H); 7.72(dd, J=8.6, 1.7 Hz,<br>1H); 7.98(m, 3H); 8.25(s, 1H); 9.87(b,<br>1H); 10.70(s, 1H). (DMSO-d6) |

| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A   | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)  |
|----|----------------|---|---|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 48 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-  | 2 | H              |    | -   | 201-203 | 3369, 1473, 1161, 1125, 1017, 789, 619                         | 2.06(s, 6H); 2.15(t, J=8.2 Hz, 2H); 2.52(t, J=8.2 Hz, 2H); 6.69(d, J=8.7 Hz, 1H); 6.85(s, 1H); 7.02(s, 1H); 7.08(d, J=8.7 Hz, 1H); 7.67(m, 2H); 7.84(d, J=7.3 Hz, 1H); 8.10(d, J=7.3 Hz, 1H); 8.41(d, J=8.4 Hz, 1H); 8.79(d, J=8.7 Hz, 1H); 10.15(b, 1H); 10.70(s, 1H). (DMSO-d6) |
| 49 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-  | 2 | H              |   | -   | 180-190 | 3399, 3255, 2943, 1466, 1330, 1156, 1131, 1075, 659, 550       | 2.03(s, 6H); 2.22(t, J=8.2 Hz, 2H); 2.58(t, J=8.2 Hz, 2H); 6.80(d, J=8.4 Hz, 1H); 7.04(s, 1H); 7.07(s, 1H); 7.13(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.60(m, 2H); 7.74(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.95(d, J=7.7 Hz, 1H); 8.02(m, 2H); 8.26(s, 1H); 9.86(b, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)                      |
| 50 | H              |  | 2 | H              |  | -   | 234-235 | 3400, 3279, 2913, 2852, 1464, 1420, 1315, 1163, 1118, 951, 592 | 2.29(m, 6H); 2.54(m, 2H); 3.57(m, 4H); 6.72(d, J=8.1 Hz, 1H); 7.01(m, 3H); 7.60(t, J=7.7 Hz, 1H); 7.74(d, J=8.4 Hz, 1H); 8.19(m, 2H); 8.52(d, J=8.4 Hz, 1H); 9.21(s, 1H); 9.44(s, 1H); 10.65(s, 1H). (DMSO-d6)  |
| 51 | H              |  | 2 | H              |  | -   | 225-228 | 3340, 2857, 1479, 1324, 1153, 1116, 1094, 768, 670, 588        | 2.29(m, 6H); 2.66(m, 2H); 3.47(m, 4H); 6.84(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.07(s, 1H); 7.09(s, 1H); 7.18(d, J=8.4 Hz, 1H); 7.45(m, 3H); 7.70(m, 4H); 7.79(m, 2H); 9.79(s, 1H); 10.77(s, 1H). (DMSO-d6)  |



| Ex | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | n | R <sub>3</sub> | A  | Sal | p.f. °C | IR cm <sup>-1</sup>  | <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)   |
|----|----------------|---|---|----------------|--|-----|---------|--|--|
| 52 | H              |  | 2 | H              |   | —   | 129-131 | 3367, 2924, 2852, 2799, 1465, 1311, 1154, 1130, 1077, 666, 557 | 1.40-1.60(m, 4H); 1.83(m, 2H); 2.14(s, 3H); 2.36(m, 1H); 2.67(d, J=11.2 Hz, 2H); 6.78(d, J=8.4 Hz, 1H); 6.97(s, 1H); 7.00(s, 1H); 7.12(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50-7.68(m, 2H); 7.73(d, J=9.0 Hz, 1H); 8.00(m, 3H); 8.23(s, 1H); 9.78(b, 1H); 10.71(s, 1H). (DMSO-d6)   |
| 53 | H              |  | 2 | H              |  | —   | 246-249 | 3329, 2940, 2916, 1470, 1158, 1125, 1110, 1015, 791, 598       | 1.35-1.47(m, 4H); 1.86(m, 2H); 2.17(s, 3H); 2.28(m, 1H); 2.76(d, J=10.6 Hz, 2H); 6.68(d, J=8.8 Hz, 1H); 6.75(s, 1H); 6.94(s, 1H); 7.08(d, J=9.0 Hz, 1H); 7.60-7.73(m, 2H); 7.85(d, J=7.1 Hz, 1H); 8.06(d, J=7.1 Hz, 1H); 8.40(d, J=7.9 Hz, 1H); 8.79(d, J=9.0 Hz, 1H); 10.20(b, 1H); 10.68(s, 1H). (DMSO-d6) |

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

"BINDING" AL RECEPTOR SEROTONINA 5HT<sub>6</sub>

5 Membranas de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT<sub>6</sub> fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth y col [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, 10 H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, 1403] con ligeras modificaciones. La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de binding: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). El radioligando 15 utilizado es [<sup>3</sup>H]-LSD a una concentración de 2,7 nM siendo el volumen final de 200 µl. La incubación se inicia por la adición de 100 µl de la suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher 20 & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polyethylenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El 25 binding no específico se determina en presencia de 100 µM de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>, nM) se calculan por análisis de regresión no lineal utilizando el programa EBDA/LIGAND [Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220]. En la Tabla siguiente se indican resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente 30 invención.

Tabla

| Ejemplo | % Inhibición<br>$10^{-6}$ M | $K_i$ (nM) |
|---------|-----------------------------|------------|
| 1       | $98,1 \pm 4,0$              | 0,28       |
| 3       | $96,6 \pm 5,2$              | 3,5        |
| 4       | $96,2 \pm 0,6$              | 9,3        |
| 5       | $101,2 \pm 0,1$             | 1,0        |
| 6       | $97,6 \pm 1,8$              | 8,7        |
| 7       | $103,0 \pm 7,9$             | 0,13       |
| 8       | $94,5 \pm 7,0$              | 0,76       |
| 9       | $96,8 \pm 3,7$              | 2,2        |
| 11      | 101,3                       | 0,98       |
| 13      | 98,3                        | 4,7        |
| 14      | $95,7 \pm 3,4$              | 24,3       |
| 15      | $97,4 \pm 0,8$              | 6,8        |
| 16      | $94,4 \pm 8,6$              | 21,2       |
| 17      | 102,0                       | 5,3        |

La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 500 miligramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y 40 a 99% en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

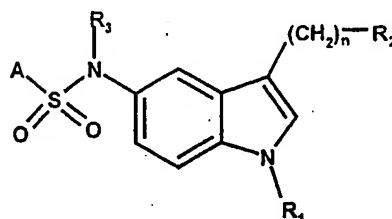
Ejemplo de fórmula por comprimido:

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Ejemplo 1               | 5 mg  |
| Lactosa                 | 60 mg |
| Celulosa cristalina     | 25 mg |
| Povidona K 90           | 5 mg  |
| Almidón pregelatinizado | 3 mg  |

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| Dióxido de sílice coloidal | 1 mg   |
| Estearato de magnesio      | 1 mg   |
| Peso total por comprimido  | 100 mg |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (I)

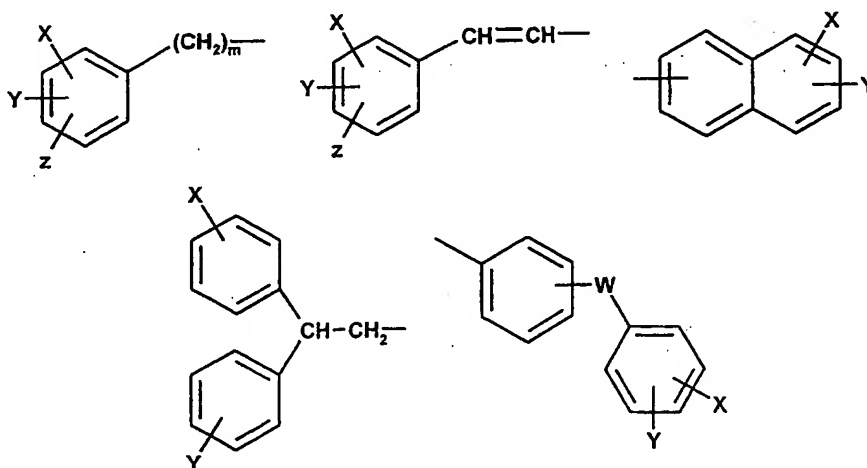


(I)

en la cual

A representa un sustituyente seleccionado de entre:

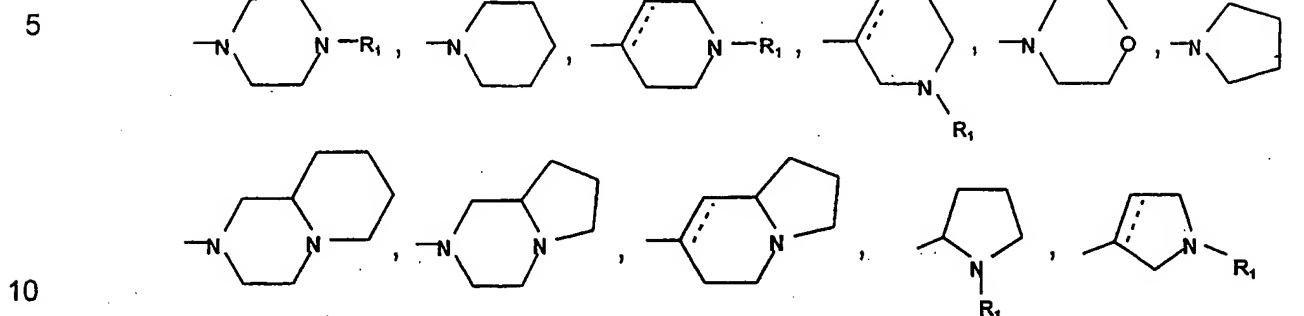
- un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno, por un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o por un radical fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- un anillo heteroaromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno o por un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- un grupo seleccionado entre:



$R_1$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_4$  o un radical bencilo;

$n$  representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

$R_2$  representa  $-NR_4R_5$  o un grupo de fórmula:



en los cuales la línea de puntos representa un enlace químico opcional;

15  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  independientemente representan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$X$ ,  $Y$  y  $Z$  independientemente representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , trifluorometil, ciano, nitro y  $-NR_4R_5$ ;

$W$  representa un enlace entre los dos anillos,  $CH_2$ , O, S y  $NR_4$ ;

$m$  representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 con la condición de que cuando  $m = 0$ ,  $A$  es un fenilo sustituido;  
o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:

25 [1] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

[2] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[3] Hidrocloruro de N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

[4] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.

[5] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

30 [6] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.

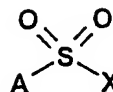
[7] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

- [8] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [9] N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1*H*-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.
- 5 [10] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- [11] Hidrocloruro de N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- [12] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [13] Hidrocloruro de N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- 10 [14] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.
- [15] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [16] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.
- [17] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- 15 [18] N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [19] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- [20] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-(2-piridil)tiofeno-2-sulfonamida.
- [21] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-2,1,3- benzotiadiazol-4-sulfonamida.
- 20 [22] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.
- [23] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-2-sulfonamida.
- [24] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.
- [25] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [26] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]-*N*-etil-naftaleno-2-sulfonamida.
- 25 [27] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- [28] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [29] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [30] N-[3-dimetilaminometil-1*H*-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.
- 30 [31] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1*H*-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.

- [32] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [33] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 5 [34] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- [35] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.
- [36] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-trans- $\beta$ -estirenosulfonamida.
- [37] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]-trans- $\beta$ -estirenosulfonamida.
- [38] N-[3-(octahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- 10 [39] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida.
- [40] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [41] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]- $\alpha$ -toluenosulfonamida.
- [42] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- 15 [43] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [44] N-[3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.
- [45] N-[3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida.
- 20 [46] N-[3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [47] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [48] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.
- [49] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [50] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida.
- 25 [51] N-[3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il]-4-fenilbencenosulfonamida.
- [52] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.
- [53] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida.

30 3. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus derivados convenientemente protegidos,

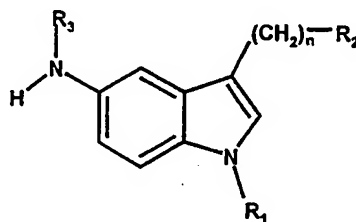




(II)

en la cual A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I), en la reivindicación 1, y X es un grupo saliente aceptable incluyendo un átomo de halógeno, en particular cloro;

con un 5-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



(III)

en la cual n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I), en la reivindicación 1;

para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente a partir de esta se pueden, en su caso, eliminar los grupos protectores.

4. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, n y A tienen la significación indicada anteriormente en la reivindicación 1, y R<sub>3</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I), en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, n y A tienen la significación indicada anteriormente en la reivindicación 1, y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo.

5. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, y A tienen la significación indicada anteriormente en la reivindicación 1, n=0 y R<sub>2</sub> representa un radical 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il sustituido en posición 1 por un radical R<sub>1</sub>,

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I), en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente en la reivindicación 1,  $n=0$  y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, con una 4-piperidona sustituida en posición 1 por un radical  $R_1$ .

5

6. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente en la reivindicación 1,  $n=0$  y  $R_2$  representa un radical 4-piperidinil sustituido en posición 1 por un radical  $R_1$ , por reducción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ , y A tienen la significación indicada anteriormente en la reivindicación 1,  $n=0$  y  $R_2$  representa un radical 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il sustituido en posición 1 por un radical  $R_1$ .

10

7. Procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

15

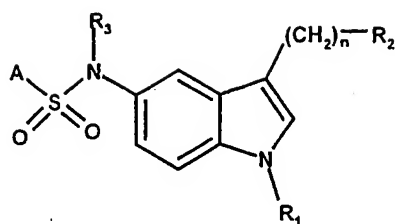
8. Composiciones farmacéuticas, caracterizadas por el hecho de contener, además de los excipientes farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 y 2.

20

9. Compuesto según la reivindicación 1 para la prevención o el tratamiento de la ansiedad, la depresión, los trastornos cognitivos de la memoria y de procesos de demencia senil y otras demencias en las que predomina un déficit de cognición, la psicosis, la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en mamíferos, incluido el hombre.

25

10. Empleo de un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (I),

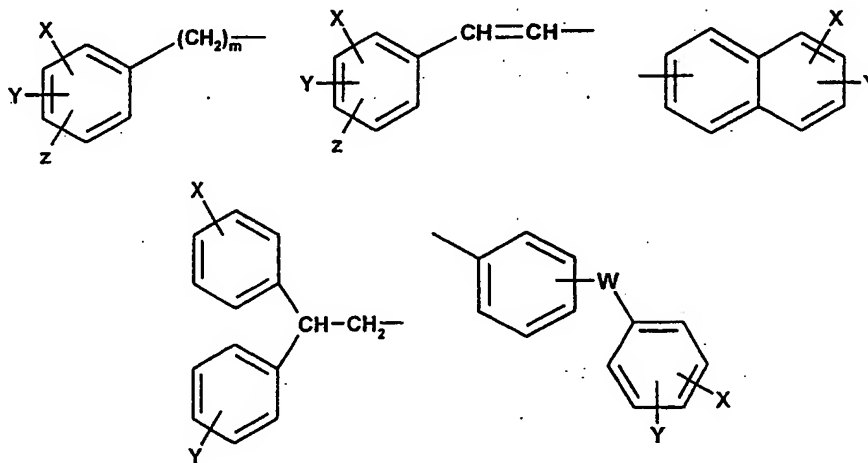


(I)

en la cual

A representa un sustituyente seleccionado de entre:

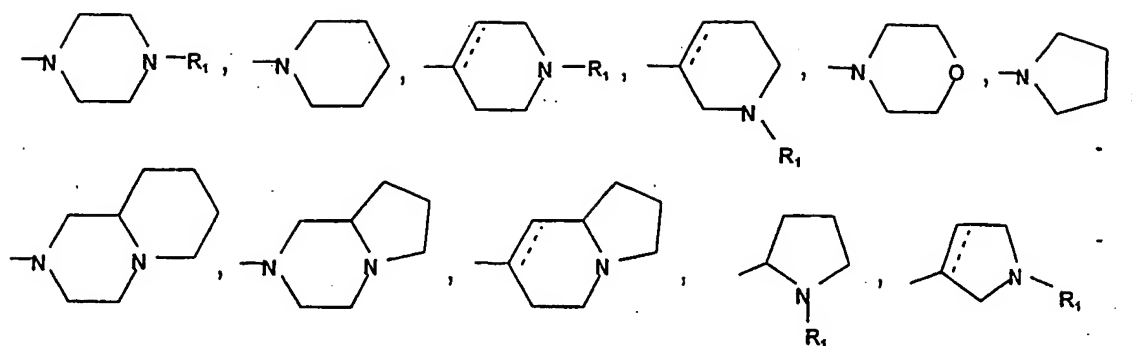
- un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno, por un radical alquilo  $C_1-C_4$  o por un radical fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- un anillo heteroaromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno o por un radical alquilo  $C_1-C_4$ ;
- un grupo seleccionado entre:



$R_1$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_4$  o un radical bencilo;

$n$  representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

$R_2$  representa  $-NR_4R_5$  o un grupo de fórmula:



en los cuales la línea de puntos representa un enlace químico opcional;

$R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  independientemente representan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$X$ ,  $Y$  y  $Z$  independientemente representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , trifluorometil, ciano, nitro y  $-NR_4R_5$ ;

$W$  representa un enlace entre los dos anillos,  $CH_2$ ,  $O$ ,  $S$  y  $NR_4$ ;

$m$  representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la ansiedad, la depresión, los trastornos cognitivos de la memoria y de procesos de demencia senil y otras demencias en las que predomina un déficit de cognición, la psicosis, la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en mamíferos, incluido el hombre.

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****Int. cl7 C07D 209/14, A61K 31/404**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**Int. cl7 C07D, A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS****C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | FR 1601070 A (MEAD JOHNSON & CO.) 10.08.1970. page 2, formule 1, page 6, table II  | 1,8                   |
| X         | EP 733628 A (ELI LILLY AND CO.) 25.09.1996. page 3, page 4 line 1-20               | 1,8                   |
| X         | WO 9846570 A (ELI LILLY AND CO.) 22.10.1998. page 1-3                              | 1,8                   |
| A         | EP 747353 A (PFIZER INC.) 11.12.1996. page 2-3                                     | 1,8                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**13 February 2003 (13.02.03)**

Date of mailing of the international search report

**10 March 2003 (10.03.03)**

Name and mailing address of the ISA/

**S.P.T.O.**

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---------------------|---|--|
| FR 1601070 A                              | 10.08.1970          | DE 1695478 A<br>GB 1198128 A<br>US 3472870 A  | 20.01.1972<br>08.07.1970<br>14.10.1969   |
| EP 733628 A                               | 25.09.1996          | AT 198332 E<br>AU 53112196 A<br>AU 702322 B<br>BR 960106 A<br>CN 1184425 A<br>CZ 9702888 A<br>DE 69611315 T<br>DK 733628 T<br>EA 1113 B<br>ES 2153078 T<br>GR 3035487 T<br>HU 9800417 AB<br>JP 11502816 T<br>NO 974220 A<br>NZ 305166 A<br>PL 322843 A<br>PT 733628 T<br>SI 733628 T<br>TR 9700993 T<br>WO 9629075 A<br>US 5708008 A<br>US 5962474 A  | 15.01.2001<br>08.10.1996<br>18.02.1999<br>06.01.1998<br>10.06.1998<br>18.02.1998<br>31.05.2001<br>05.02.2001<br>30.10.2000<br>16.02.2001<br>31.05.2001<br>28.06.1999<br>09.03.1999<br>04.11.1997<br>23.12.1998<br>16.02.1998<br>29.06.2001<br>30.06.2001<br>21.03.1998<br>26.09.1996<br>13.01.1998<br>05.10.1999   |
| WO 9846570 A                              | 22.10.1998          | AU 71287/98 A<br>EP 875513 A<br>JP 2001521529 T<br>US 5874427 A   | 11.11.1998<br>04.11.1998<br>06.11.2001<br>23.02.1999   |
| EP 747353 A                               | 11.12.1996          | AT 157361 E<br>AU 89504191 A<br>AU 651637 B<br>BG 97632 A<br>BG 61975 B<br>BR 9106978 A<br>CN 1062529 A<br>CN 1039322 B<br>DE 9190141 U<br>DE 69127468 T<br>DK 592438 T<br>EG 20224 A<br>EP 592438 A,B<br>ES 2104733 T<br>FI 931667 A<br>FI 105812 B<br>GR 3025087 T<br>HU 64326 A<br>IE 913555 A<br>IL 99701 A<br>JP 5507288 T<br>JP 9000063 A<br>JP 2575272 B<br>KR 179053 B<br>MX 9101606 A<br>NO 931378 A<br>NZ 240217 A<br>OA 9874 A<br>PL 168918 B<br>PT 99218 A<br>RO 111767 B<br>RV 2095360 C | 15.09.1997<br>20.05.1992<br>28.07.1994<br>31.03.1994<br>30.11.1998<br>28.09.1993<br>08.07.1992<br>29.07.1998<br>26.08.1993<br>02.01.1998<br>29.09.1997<br>31.12.1997<br>20.04.1994<br>16.10.1997<br>14.04.1993<br>13.10.2000<br>30.01.1998<br>28.12.1993<br>22.04.1992<br>31.10.1996<br>21.10.1993<br>07.01.1997<br>22.01.1997<br>20.03.1998<br>05.06.1992<br>14.04.1993<br>26.05.1995<br>15.09.1995<br>31.05.1996<br>30.09.1992<br>30.01.1997<br>10.11.1997 |

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
|   |                     | SG 54270 A                 | 16.11.1998          |
|   |                     | ZA 9108156 A               | 14.04.1993          |
|   |                     | WO 9206973 A               | 30.04.1992          |
|   |                     | US 5545644 A               | 13.08.1996          |
|   |                     | US 5559129 A               | 24.09.1996          |
|   |                     | US 5559246 A               | 24.09.1996          |

**A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**CIP<sup>7</sup> C07D 209/14, A61K 31/404

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

**B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA**

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

**C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes               | Relevante para las reivindicaciones n° |
|------------|--|--|
| X          | FR 1601070 A (MEAD JOHNSON & CO.) 10.08.1970. Página 2, fórmula I, página 6, tabla II. | 1,8                                    |
| X          | EP 733628 A (ELI LILLY AND CO.) 25.09.1996. Página 3, página 4 línea 1-20              | 1,8                                    |
| X          | WO 9846570 A (ELI LILLY AND CO.) 22.10.1998. Página 1-3.                               | 1,8                                    |
| A          | EP 747353 A (PFIZER INC.) 11.12.1996. Página 2-3.                                      | 1,8                                    |

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

|  |  |
|--|--|
| * Categorías especiales de documentos citados:   | "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.     |
| "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.  | "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.  |
| "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.   | "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. |
| "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). | "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.   |
| "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.   |  |
| "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.   |  |

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 13 Febrero 2003 (13.02.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

10 MAR 2003 10.03.03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.  
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

Hortensia Aylagas

n° de teléfono +34 91 3495475



| Documento de patente citado<br>en el informe de búsqueda | Fecha de<br>publicación | Miembro(s) de la<br>familia de patentes   | Fecha de<br>publicación  |
|--|-------------------------|---|--|
| FR 1601070 A   | 10.08.1970              | DE 1695478 A<br>GB 1198128 A<br>US 3472870 A  | 20.01.1972<br>08.07.1970<br>14.10.1969   |
| EP 733628 A  | 25.09.1996              | AT 198332 E<br>AU 53112196 A<br>AU 702322 B<br>BR 960106 A<br>CN 1184425 A<br>CZ 9702888 A<br>DE 69611315 T<br>DK 733628 T<br>EA 1113 B<br>ES 2153078 T<br>GR 3035487 T<br>HU 9800417 AB<br>JP 11502816 T<br>NO 974220 A<br>NZ 305166 A<br>PL 322843 A<br>PT 733628 T<br>SI 733628 T<br>TR 9700993 T<br>WO 9629075 A<br>US 5708008 A<br>US 5962474 A  | 15.01.2001<br>08.10.1996<br>18.02.1999<br>06.01.1998<br>10.06.1998<br>18.02.1998<br>31.05.2001<br>05.02.2001<br>30.10.2000<br>16.02.2001<br>31.05.2001<br>28.06.1999<br>09.03.1999<br>04.11.1997<br>23.12.1998<br>16.02.1998<br>29.06.2001<br>30.06.2001<br>21.03.1998<br>26.09.1996<br>13.01.1998<br>05.10.1999   |
| WO 9846570 A   | 22.10.1998              | AU 71287/98 A<br>EP 875513 A<br>JP 2001521529 T<br>US 5874427 A   | 11.11.1998<br>04.11.1998<br>06.11.2001<br>23.02.1999   |
| EP 747353 A  | 11.12.1996              | AT 157361 E<br>AU 89504191 A<br>AU 651637 B<br>BG 97632 A<br>BG 61975 B<br>BR 9106978 A<br>CN 1062529 A<br>CN 1039322 B<br>DE 9190141 U<br>DE 69127468 T<br>DK 592438 T<br>EG 20224 A<br>EP 592438 A,B<br>ES 2104733 T<br>FI 931667 A<br>FI 105812 B<br>GR 3025087 T<br>HU 64326 A<br>IE 913555 A<br>IL 99701 A<br>JP 5507288 T<br>JP 9000063 A<br>JP 2575272 B<br>KR 179053 B<br>MX 9101606 A<br>NO 931378 A<br>NZ 240217 A<br>OA 9874 A<br>PL 168918 B<br>PT 99218 A<br>RO 111767 B<br>RV 2095360 C | 15.09.1997<br>20.05.1992<br>28.07.1994<br>31.03.1994<br>30.11.1998<br>28.09.1993<br>08.07.1992<br>29.07.1998<br>26.08.1993<br>02.01.1998<br>29.09.1997<br>31.12.1997<br>20.04.1994<br>16.10.1997<br>14.04.1993<br>13.10.2000<br>30.01.1998<br>28.12.1993<br>22.04.1992<br>31.10.1996<br>21.10.1993<br>07.01.1997<br>22.01.1997<br>20.03.1998<br>05.06.1992<br>14.04.1993<br>26.05.1995<br>15.09.1995<br>31.05.1996<br>30.09.1992<br>30.01.1997<br>10.11.1997 |

